

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Oktober 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/094771 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 7/42**, 7/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003342

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. März 2005 (30.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 016 045.7 30. März 2004 (30.03.2004) DE  
10 2004 049 062.7 8. Oktober 2004 (08.10.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BITOP AKTIENGESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG** [DE/DE]; Stockumer Strasse 28, 58453 Witten (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHWARZ, Thomas** [DE/DE]; Metzholz 23, 42799 Leichlingen (DE).

(74) Anwalt: **Schneiders & Behrendt**; Huestrasse 23, 44787 Bochum (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TOPICAL PREPARATION FOR USE ON THE SKIN CONTAINING NATURAL EVENING PRIMROSE OIL (*OENOTHERA BIENNIS*) (=OLEUM *OENOTHERAE*) AND OSMOLYTES ORIGINATING FROM EXTREMOPHILIC MICRO-ORGANISMS

(54) Bezeichnung: TOPISCHE ZUBEREITUNG ZUR ANWENDUNG AUF DER HAUT ENTHALTEND NATÜRLICHES ÖL DER NACHTKERZE (*OENOTHERA BIENNIS*) (=OLEUM *OENOTHERAE*) UND OSMOLYTE AUS EXTREMOPHILEN MIKROORGANISMEN

(57) Abstract: The invention relates to formulations comprising fats and natural oils that contain an osmolyte originating from extremophilic micro-organisms and unsaturated fatty acids. According to the invention, the osmolyte is present in a concentration of between 0.01 and 50 wt. % of the total weight of the composition. The invention also relates to the use of osmolytes originating from extremophilic micro-organisms for stabilising unsaturated fatty acids. A preferred combination consists of the osmolyte and evening primrose oil (*Oleum Oenotherae*).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Formulierungen, die einen Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen und ungesättigte Fettsäuren enthaltene natürliche Öle und Fette enthält, wobei der Osmolyt in einer Menge von 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung zugegen ist, sowie die Verwendung von Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen zur Stabilisierung von ungesättigten Fettsäuren. Besonders bevorzugt ist eine Kombination von Osmolyt und Nachtkerzenöl (*Oleum Oenotherae*).



WO 2005/094771 A1

5                   Topische Zubereitung zur Anwendung auf der Haut  
                      enthaltend natürliches Öl der Nachtkerze  
                      (Oenothera biennis) (=Oleum Oenotherae) und  
                      Osmolyte aus extremophilen Mikroorganismen

Die Erfindung betrifft eine Formulierung, die einen Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen und ungesättigte Fettsäuren enthaltende natürliche Öle und Fette enthält. Die Formulierung enthält wenigstens einen Osmolyten in einer Menge von 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

15                   Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung eines von extremophilen Bakterien gebildeten Osmolyts (z.B. Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, Di-Inositolphosphat; im folgenden Osmolyte X genannt) in Kombination mit natürlichem Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae) zur Herstellung von Arzneimitteln, Medizinprodukten oder Kosmetika zur äußerlichen Behandlung, Prophylaxe oder Pflege der Haut.

20                   Für den menschlichen Organismus sind bestimmte Fettsäuren essentiell, d.h. sie müssen mit der Nahrung aufgenommen werden, wenn es nicht zu Mangelerscheinungen kommen soll. Dazu gehören mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs = polyunsaturated fatty acids) der Omega-6- und Omega-3-Reihe wie z.B. die Linolsäure und die alpha-Linolensäure, die als Vorstufen der Eicosanoide vielfältige physiologische Funktionen beeinflussen.

25                   Die Stabilität der Fette ist ebenfalls stark vom Anteil der PUFAs abhängig. So kann der Einfluss von Sauerstoff, Licht und Wärme eine Bildung von

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

Hydroperoxiden bewirken. Diese reaktionsfreudigen Moleküle können dann Polymere (Verharzung, Vertrocknung) und niedermolekulare Bruchstücke bilden, die einen ranzigen Geruch bewirken. Vitamin E erhöht z.B. den Widerstand gegenüber oxidativen Veränderungen. Zum Kochen und Braten  
 5 sollten daher nur relativ stabile Öle wie z.B. Oliven- oder Erdnussöl verwendet werden.

Bei den ungesättigten Fettsäuren werden noch die einfach ungesättigten von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) unterschieden. Natürlich vorkommende ungesättigte Fettsäuren besitzen an den Doppelbindungen  
 10 üblicherweise die cis-Konfiguration. Sog. trans-Fette entstehen durch "Härtung" von Fett, dabei werden die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren mit Wasserstoff hydriert und es entstehen pflanzliche Fette, die auch bei Raumtemperatur fest sind. Im tierischen Fett und Pansen von Wiederkäuern entstehen durch Hydrierung Linolsäurederivate der Linolsäure, die zwei  
 15 konjugierte Doppelbindungen in cis- und/oder trans-Konfiguration enthalten und als konjugierte Linolsäure (CLA = conjugated linoleic acid) bezeichnet wird.

Chemische Bezeichnung	Trivialname	Kurzbezeichnung
5-Dodecensäure	Lauroleinsäure	12 : 1(5)
9-Tetradecensäure	Myristoleinsäure	14 : 1(9)
9-Hexadecensäure	Palmitoleinsäure	16 : 1(9)
9-Octadecensäure	Ölsäure	18 : 1(9)
9-Eicosensäure	Gadoleinsäure	20 : 1(9)
13-Dodecensäure	Erucasäure	22 : 1(13)
9,12-Octadecadiensäure	Linolsäure	18 : 2 (9,12) bzw. 18 : 2, Omega-6
9,12,15-Octadecatriensäure	alpha-Linolensäure	18 : 3 (9,12,15) bzw. 18 : 3, Omega-3
6,9,12-Octadecatriensäure	gamma-Linolensäure	18 : 3(6,9,12) bzw. 18 : 3, Omega-6
5,8,11,14-Eicosatetraensäure	Arachidonsäure	20 : 4, Omega-6
5,8,11,14,17-Eicosaoentaensäure		20 : 5, Omega-3
4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure		22 : 6, Omega-3

Alle einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind gegenüber Oxidationseinflüssen mehr oder weniger instabil und bedürfen, wenn sie nicht

zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, der Stabilisierung durch tiefe Temperaturen oder geeignete Substanzen. Entsprechendes gilt naturgemäß für Zusammensetzungen und Formulierungen, die ungesättigte Fettsäuren enthalten, insbesondere auch für natürliche Öle und Fette.

5 Osmolyte bzw. kompatible Solute (s.o.) aus extremophilen Mikroorganismen bilden eine bekannte Gruppe niedermolekularer Schutzstoffe. Extremophile sind sehr außergewöhnliche Mikroorganismen, da sie optimal z.B. bei hohen Salzkonzentrationen (bis 200 g NaCl/l) und hohen Temperaturen (60-110°C) wachsen, die bei mesophilen („normalen“) Organismen zu massiven  
10 Schädigungen zellulärer Strukturen führen würden. In den letzten Jahren wurde daher ein großer Forschungsaufwand betrieben, um die biochemischen Komponenten zu identifizieren, die zu der bemerkenswerten thermischen, chemischen und physikalischen Stabilisierung der Zellstrukturen führen. Obwohl viele Enzyme aus hyperthermophilen Mikroorganismen auch unter hohen  
15 Temperaturen stabil sind, gilt dies nicht generell für die zellulären Strukturen thermo- und hyperthermophiler Organismen. Zu der hohen Temperaturstabilität von Zellstrukturen tragen in erheblichem Maß niedermolekulare organische Substanzen (Kompatible Solute, Osmolyte) im intrazellulären Milieu bei. Verschiedene neuartige Osmolyte konnten in den letzten Jahren in  
20 extremophilen Mikroorganismen erstmals identifiziert werden. In einigen Fällen konnte der Beitrag dieser Verbindungen zum Schutz zellulärer Strukturen – vor allem Enzymen - gegenüber Hitze- und Trockenheit bereits gezeigt werden (Lippert, K., Galinski, E.A. (1994), *Appl. Microbiol. Biotech.* **37**, 61-65; Louis, P., Trüper, H.G., Galinski, E.A. (1994), *Appl. Microbiol. Biotech.* **41**, 684-688;  
25 Ramos, Raven, Sharp, Bartolucci, Rossi, Cannio, Lebbink, v.d. Oost, de Vos, Santos (1997), *Appl. Environm. Microbiol.* **63**, 4020-4025; Da Costa, Santos, Galinski (1998), *Adv. In Biochemical Engineering Biotechnology*, **61**, 117-153).

Die in den extremophilen Mikroorganismen gefundenen Osmolyte (kompatible Solute) werden nicht von menschlichen oder tierischen Zellen gebildet.

30 Durch von der Firma bitop AG entwickelte Verfahren (Verfahren zur in vivo Gewinnung von Inhaltsstoffen aus Zellen; EP 94 903 874.9; Verfahren zur Gewinnung von Wertstoffen aus Organismen durch Beeinflussung /

Beeinträchtigung der zelleigenen Transportsysteme für diese Wertstoffe; EP 98 121 243.4; Verfahren zur Trennung u. hochreinen Isolierung von niedermolekularen, strukturell ähnlichen Verbindungen insbesondere Tetrahydropyrimidinderivaten; DE10047444.6) ist es möglich, Osmolyte aus  
5 extremophilen Mikroorganismen in ausreichenden Mengen in höchster Qualität aufzureinigen. Damit ist grundsätzlich der Einsatz dieser Substanzen als Arzneimittel, Kosmetika oder Medizinprodukte denkbar.

Das Osmolyt Ectoin wurde bisher als moisturizer (Feuchtigkeitsspender) und aktiver Bestandteil kosmetischer Produkte eingesetzt mit dem Ziel, die gesunde,  
10 klinisch unauffällige menschliche Haut gegen schädigende Wirkungen der ultravioletten Sonnenstrahlung zu schützen (z.B. Use of ectoine or ectoine derivatives in cosmetic formulations, EP19990941; Use of ectoine or ectoine derivatives for the prophylaxis and/or treatment of UV induced immunosuppression). In-vitro und in-vivo Untersuchungen haben dabei gezeigt,  
15 dass diese kosmetische Wirkung von Ectoin unter anderem darauf beruht, dass dieses Molekül die Funktion von epidermalen Langerhans Zellen sowie von epidermalen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten so beeinflusst, dass diese Zellen gegen proentzündliche Wirkungen der UV-Strahlung, die z.B. zur Ausbildung eines Sonnenbrandes führen würden, besser geschützt sind.

20 Die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen mittels Ectoin oder Hydroxyectoin wird generell durch die europäische Patentschrift EP 98 113 132.9 der bitop AG beschrieben.

Die Nachtkerze (*Oenothera biennis*; Pflanzenfamilie Onagraceae), auch «Königin der Nacht genannt», ist eine Pflanze und trägt ihren Namen, weil sie  
25 ihre leuchtend gelben Blüten gegen Abend oder bei trübem Wetter öffnet. In Nordamerika, dem ursprünglichen Heimatgebiet der Nachtkerze, behandelten die Algonkinindianer bereits vor über 500 Jahren verschiedene Hautleiden mit einem Brei aus zerstampften Nachtkerzenölsamen (*Oleum Oenotherae*).

Das aus dem Blütensamen der Nachtkerze gewonnene Öl (*Oleum Oenotherae*)  
30 weist einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Linolsäure und Gamma-Linolensäure auf. Die für die Ölherstellung verwendeten Samen

stammen von Pflanzen, die ohne chemische Pflanzenschutzmittel angebaut werden. Das Nachtkerzenöl ist eine natürliche und biologisch aktive Quelle essentieller Fettsäuren, darunter der cis-Gammalinolensäure (GLA) mit einem Anteil von ca. 10%. Die Säure ist aktiv dank der einzigartigen Triglyzeryd-Struktur, die ausschließlich für Nachtkerzensamenöl charakteristisch ist. Diese Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel, insbesondere bei der Zellerneuerung.

Das kalt extrahierte Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae) enthält wichtige Aminosäuren, Mineralien sowie Vitamine, darunter Vitamin E, das die natürliche Rolle einer antioxydierenden Substanz spielt. Das Öl findet nicht nur in hochwertigen Kosmetikprodukten Anwendung, sondern wird auch als wertvolles Nahrungsergänzungsmittel genutzt. In zahlreichen kosmetischen Produkten ist Pflegewirkung von Nachtkerzenöl bei sehr trockener, irritierter, schuppiger und problematischer Haut beschrieben. Auch innerlich kann das Nachtkerzenöl zur Nahrungsergänzung angewendet werden.

Die Lagerung und Anwendung von Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae) in topischen Zubereitungen ist aufgrund der nur geringen Haltbarkeit stark limitiert. Da es leicht verderblich ist, wird Nachtkerzenöl meist mit Vitamin E konserviert. Außerdem wird Nachtkerzenöl zur Erhöhung der Stabilität immer mit einem anderen Basisöl gemischt. Dadurch wird die Haltbarkeit deutlich verbessert. Eine Erhitzung von Nachtkerzenöl z.B. zum Zwecke der Konservierung ist aufgrund der Instabilität nicht möglich.

Entsprechendes gilt für eine Reihe anderer natürlicher Öle, die mehr oder weniger großen Eingang in die Nahrungsmittel-, Kosmetik- und pharmazeutische Industrie gefunden haben, als da wären Fischöl (z. B. Makrele, Thunfisch, Lachs, Hering), Kokosöl, Palmöl, Kakaoöl, Olivenöl, Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Maisöl, Distelöl, Sojaöl, Weizenöl, Borretschöl, Leinsamenöl, Rapsöl, Schwarznesselöl, Rizinusöl, Schwarzkümmelöl, Hagebuttenkernöl, Hanföl und dergleichen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Zugabe von Osmolyten X extremophiler Mikroorganismen zu natürlichen Ölen der *Oenothera biennis* (=

Oleum Oenotherae) in Formulierungen zur topischen (oberflächigen) Anwendung auf der Haut zu einer deutlichen Stabilisierung des Nachtkerzenöls in der topischen Zubereitung zur Anwendung auf der Haut führen. Durch die Zugabe von Osmolyten X wird eine deutliche Erhöhung der Stabilität und somit Konservierung des Nachtkerzenöls erreicht, ohne dass die Anwendungsmöglichkeiten in kosmetischen und dermatologischen Produkten begrenzt werden. Durch die Zugabe von Osmolyten wird zudem die Temperaturstabilität des Nachtkerzenöls (Oleum Oenotherae) signifikant erhöht, so dass eine thermische Konservierung von Nachtkerzenöl möglich wird, ohne dass die natürlichen Eigenschaften verloren gehen.

Überraschenderweise konnte zudem gezeigt werden, dass im Vergleich mit einem Nachtkerzenöl-haltigen Pflegeprodukt, ein Nachtkerzenöl-haltiges Pflegeprodukt gleicher Zusammensetzung mit einem Zusatz von 0,5% (Gewichtsprozente) des Osmolyts Ectoin eine deutliche bessere Pflegewirkung bei sehr trockener, irritierter, schuppiger und problematischer Haut zeigte. Die Pflegewirkung des Kombinationsprodukts aus Nachtkerzenöl und Osmolyt war auch überraschenderweise signifikant besser als bei einem Pflegeprodukt, welches nur das Osmolyt in 0,5%iger Konzentration enthielt.

Eine topische anzuwendende Zubereitung enthaltend eine Kombination aus Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae) und Osmolyte X für kosmetische und dermatologische Anwendungen hatte somit überraschender Weise den deutlichen Vorteil einer deutlich verbesserten Konservierung und längeren Haltbarkeit bei gleichzeitig synergistisch gesteigerter Pflegewirksamkeit bei sehr trockener, irritierter, schuppiger und problematischer Haut. Hiermit ist eine aus Osmolyt und Nachtkerzenöl kombinierte Zubereitung auch ideal für die Pflege entzündeter Hautpartien, wie sie z.B. bei unter atopischer Dermatitis leidenden Menschen anzufinden ist, geeignet.

Die Herstellung der kosmetischen und dermatologischen Formulierungen erfolgt, indem eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der Osmolyte, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Osmolyte in Kombination mit dem Öl (Oleum Oenotherae) der Nachtkerze (*Oenothera*

*biennis*) gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden.

Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe. Die in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen enthaltenden Osmolyte und das Öl der Nachtkerze werden äußerlich angewendet. Als Anwendungsform seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich können den Formulierungen beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden. Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel und Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Osmolyte plus Öl der Nachtkerze, die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehrerer Verbindungen der Gruppe der Osmolyte plus Nachtkerzenöl zusätzlich zu den üblichen Trägerstoffen die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehrerer Verbindungen der Gruppe der Osmolyte X plus Nachtkerzenöl (*Oleum Oenotherae*) die üblichen Trägerstoffen wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren enthalten.

Suspensionen können neben einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Osmolyte X plus Nachtkerzenöl (*Oleum Oenotherae*) wie z. B. Wasser oder Ethanol enthalten.



Weitere Applikationsformen sind z. B. Seifen, tensidhaltige Reinigungsmittel, Gesichts- und Körperöle, Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

- 5 Der Anteil der Verbindungen der Gruppe der Osmolyte X in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen beträgt vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew. %, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew. % bezogen auf die gesamte Zubereitung.

- 10 Der Anteil des Nachtkerzenöls (Oleum Oenotherae) in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen beträgt vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew. %, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew. % bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

### **Beispiel 1** **O/W-Lotion**

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Lotion (O/W) enthaltend Osmolyte X und Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae) hergestellt:

5

<b>Komponente</b>	<b>Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)</b>
Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae)	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrofatum	4,00
Cetylstearylalkohol	2,00
Natriumcetylsearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
Osmolyt Ectoin	0,50
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Wasser	Ad 100,00

### **Beispiel 2** **O/W-Creme**

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Creme (O/W) enthaltend Osmolyt X hergestellt:

10

<b>Komponente</b>	<b>Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)</b>
Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae)	10,00
Glycerylmonostearat	4,00
Osmolyt X	0,50
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Wasser	Ad 100,00

**Beispiel 3:****O/W-Creme mit cyclischem Diphosphoglycerat (cDPG)**

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Creme (O/W) enthaltend Osmolyt cyclisches Diphosphoglycerat (cDPG) hergestellt:

5

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Nachtkerzenöl (Oleum Oenotherae)	10,00
Glycerylmonostearat	4,00
Osmolyt cDPG	0,50
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Wasser	Ad 100,00

**Beispiel 4:****Stabilisierung einer Lösung von  $\gamma$ -Linolensäure aus Nachtkerzenpflanzen mit Hilfe des Osmolyts Diglycerolphosphat (DGP)**

Die Stabilität von Nachtkerzenöl bei höheren Temperatur (Raumtemperatur, 25°C) ist stark vom Anteil der  $\gamma$ -Linolensäure und der Reinheit des Nachtkerzenöls abhängig. Nach Zugabe von 0,1% (Gewichtsprozent) Diglycerolphosphat zu einer Präparation von Nachtkerzenöl konnte im Vergleich zur Kontrolle ohne Diglycerolphosphate eine erhöhte Lagerstabilität von Nachtkerzenöl von fünf Tagen festgestellt werden. Die Stabilität der Präparation wurde anhand des ersten Auftretens eines ranzigen Geruchs des Nachtkerzenöls bewertet.

**Beispiel 5:****Erhöhte Temperaturstabilität des Nachtkerzenöls nach Zugabe eines Osmolytegemischs aus Mannosylglycerat (Firoin) und Mannosylglyceramid (Firoin-A).**

Bei starker Erhöhung der Temperatur auf 70°C innerhalb von einer Stunde kommt es zu einer schnellen Destabilisierung / Denaturierung von

Nachtkerzenöl. Es kommt zur Bildung von Hydroperoxiden. Diese reaktionsfreudigen Moleküle können dann Polymere (Verharzung, Vertrocknung) und niedermolekulare Bruchstücke bilden, die einen ranzigen Geruch bewirken. Eine 50:50-Mischung der Osmolyte Mannosylglycerat und Mannosylglyceramid in einer Konzentration von 5 % (Gewichtsprozente) erhöht den Widerstand des Nachtkerzenöls gegenüber oxidativen Veränderungen bei Temperaturen von 70°C um 24 Stunden. Erst nach 24 Stunden Inkubation bei 70°C ist in Gegenwart von 50% Mannosylglycerat-Mannosylglyceramid-Gemisch ein ranziger Geruch bemerkbar. Die Verwendung von Mannosylglycerat-Mannosylglyceramid-Gemisch kann so z.B. eine deutlich verbesserte Verarbeitung und Lagerung von Nachtkerzenöl und Nachtkerzenöhlhaltigen Produkten bewirken.

#### **Beispiel 6:**

#### **Gel enthaltend Nachtkerzenöl und das Osmolyt Di-Inositolphosphat**

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Gel (O/W) enthaltend Diinositolphosphat und Nachtkerzenöl hergestellt:

<b>Komponente</b>	<b>Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)</b>
Carbopol	2,00
Triethanolamin	3,00
Diinositolphosphat	0,50
Nachtkerzenöl	10,00
Tocopherylacetat	0,20
Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tween 20)	0,50
Glycerin	2,00
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	Ad 100,00

Als Konservierungsmittel können 0,05% Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden

### **Beispiel 7:**

5 **Sonnenschutzemulsion enthaltend Nachtkerzenöl und das Osmolyt Hydroxyectoin**

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sonnenschutzemulsion enthaltend Nachtkerzenöl und Hydroxyectoin hergestellt:

<b>Komponente</b>	<b>Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)</b>
Cyclomethicon	2,00
Nachtkerzenöl	10%
Cetyl-dimethicon Copolyol	0,20
PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
Tocopherylacetat	0,50
ZnSO <sub>4</sub>	0,70
Na <sub>3</sub> II EDTA	0,30
Hydroxyectoin	2,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

Patentansprüche

1. Formulierung enthaltend einen Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen und ungesättigte Fettsäuren enthaltende natürliche Öle und Fette,  
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass sie 0,01 bis 50 Gew.-% wenigstens eines Osmolyten, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie  
10 0,05 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-% des oder der Osmolyten enthält.

3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,01 bis 50 Gew.-% natürliche Öle und Fette enthält.

4. Formulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie  
15 0,05 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 50 Gew.-%, natürliche Öle und Fette enthält.

5. Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Öl der Nachtkerze (*Oleum Oenotherae*) enthält.

6. Formulierung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch  
20 gekennzeichnet, dass als Osmolyt Ectoin, Hydroxyectoin, cDPG, DGP, Firoin, Firoin A und/oder Diinositolphosphat verwandt wird.

7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur kosmetischen Anwendung auf die Haut.

8. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer  
5 Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparats, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats, eines Haarwassers, eines  
10 Pflasters, eines Verbands oder eines Sprays vorliegt.

9. Verwendung eines Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen zur Stabilisierung und/oder Konservierung ungesättigter Fettsäuren.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Osmolyt in einer Menge von 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die gesamte  
15 Formulierung, eingesetzt wird.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,05 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-%, des oder der Osmolyten enthält.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmolyt Ectoin, Hydroxyectoin, cDPG, DGP, Firoin, Firoin A und/oder Diinositolphosphat verwandt wird.  
20

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 12 zur Stabilisierung des Öls der Nachtkerze (Oleum Oenotherae).

14. Verwendung eines Osmolyten aus extremophilen Mikroorganismen zur Herstellung von Formulierungen zur topischen Anwendung in der Kosmetik und Dermatologie.  
25

15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung von Kosmetika zur Pflege sehr trockener, irritierter, schuppiger und problematischer Haut, zur Pflege entzündeter Haut bei atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen, zum Schutz und zur Stabilisierung menschlicher Hautzellen vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen, insbesondere vor UV- und IR-Strahlung und denaturierenden Substanzen, zum Schutz der Mikroflora der Haut, zur Stabilisierung der natürlichen Hautbarriere und als Radikalfänger und/oder Antioxidans.

16. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung von Medizinprodukten und/oder Medikamenten zur Pflege, Prophylaxe oder Behandlung von atopischer Dermatitis, Psoriasis, anderen entzündlichen Hauterkrankungen sowie von Ekzemen.

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Osmolyt Ectoin oder Hydroxyectoin ist.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 17 in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstiftes, eines Lippenpflegestiftes, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make-ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun und After-Sun-Präparates, eines Haarwassers, eines Pflasters, eines Verbands oder eines Sprays.

19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung weiterhin wenigstens einen UV-Filter, Enzyme, Vitamine, Vitamin-Derivate und/oder Proteine enthält.

- Zusammenfassung -



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/003342

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K7/42 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/76572 A (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH; SCHWARZ, THOMAS) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1,2	1-13
X		14-19
X	DE 199 11 775 A1 (MERCK PATENT GMBH) 3 February 2000 (2000-02-03) page 2, lines 64-68 page 3, line 21 page 3, lines 62,63 page 7; example 1	1-4,6-8, 14-19
X	DE 100 40 931 A1 (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1-25 page 8; example 6.3	1-4,6-8, 14-16, 18,19
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 2005

Date of mailing of the international search report

02/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grillenberger, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/003342

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 40 933 A1 (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claims 1-25 page 9; example 6.3	1-4, 6-8, 14-16, 18, 19
X	EP 0 816 509 A (IBET - INSTITUTO DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL E TECNOLÓGICA; BITOP AKTIENG) 7 January 1998 (1998-01-07) claims 1, 8, 9	9-12, 14, 18, 19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 190 (C-593), 8 May 1989 (1989-05-08) & JP 01 016890 A (SHISEIDO CO LTD), 20 January 1989 (1989-01-20) abstract	9
P, X	WO 2005/002581 A (BITOP AKTIENGESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG; KRUTMANN, JEA) 13 January 2005 (2005-01-13) claims 1-6 page 3, paragraph UNTEN examples 1-6	1-8, 14-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 390 (C-394), 26 December 1986 (1986-12-26) & JP 61 178908 A (KANEBO LTD), 11 August 1986 (1986-08-11) abstract	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/003342

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0176572	A	18-10-2001	AT 283054 T DE 50104611 D1 WO 0176572 A2 EP 1272201 A2 ES 2233630 T3 JP 2003531833 T US 2003147937 A1	15-12-2004 30-12-2004 18-10-2001 08-01-2003 16-06-2005 28-10-2003 07-08-2003
DE 19911775	A1	03-02-2000	AU 750027 B2 AU 5506499 A DE 59910763 D1 WO 0007560 A1 EP 1100457 A1 ES 2228089 T3 JP 2002522368 T US 2004047828 A1 US 6602514 B1	11-07-2002 28-02-2000 11-11-2004 17-02-2000 23-05-2001 01-04-2005 23-07-2002 11-03-2004 05-08-2003
DE 10040931	A1	07-03-2002	AU 9546801 A WO 0215866 A2 EP 1311237 A2 JP 2004506674 T US 2004097543 A1	04-03-2002 28-02-2002 21-05-2003 04-03-2004 20-05-2004
DE 10040933	A1	07-03-2002	AU 8980601 A WO 0215867 A1 EP 1311236 A1 JP 2004506675 T US 2005100534 A1	04-03-2002 28-02-2002 21-05-2003 04-03-2004 12-05-2005
EP 0816509	A	07-01-1998	PT 101887 A AT 250137 T DE 69724876 D1 DE 69724876 T2 EP 0816509 A2 ES 2210481 T3	30-01-1998 15-10-2003 23-10-2003 15-07-2004 07-01-1998 01-07-2004
JP 01016890	A	20-01-1989	NONE	
WO 2005002581	A	13-01-2005	DE 10330243 A1 WO 2005002581 A1	20-01-2005 13-01-2005
JP 61178908	A	11-08-1986	JP 1825291 C JP 5033203 B	28-02-1994 19-05-1993

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003342

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K7/42 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/76572 A (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH; SCHWARZ, THOMAS) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Ansprüche 1,2	1-13
X	-----	14-19
X	DE 199 11 775 A1 (MERCK PATENT GMBH) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 2, Zeilen 64-68 Seite 3, Zeile 21 Seite 3, Zeilen 62,63 Seite 7; Beispiel 1	1-4,6-8, 14-19
X	DE 100 40 931 A1 (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche 1-25 Seite 8; Beispiel 6.3	1-4,6-8, 14-16, 18,19
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Researchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juli 2005

Absendedatum des internationalen Researchenberichts

02/08/2005

Name und Postanschrift der internationalen Researchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grillenberger, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 40 933 A1 (BITOP GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche 1-25 Seite 9; Beispiel 6.3 -----	1-4,6-8, 14-16, 18,19
X	EP 0 816 509 A (IBET - INSTITUTO DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL E TECNOLÓGICA; BITOP AKTIENG) 7. Januar 1998 (1998-01-07) Ansprüche 1,8,9 -----	9-12,14, 18,19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 013, Nr. 190 (C-593), 8. Mai 1989 (1989-05-08) & JP 01 016890 A (SHISEIDO CO LTD), 20. Januar 1989 (1989-01-20) Zusammenfassung -----	9
P,X	WO 2005/002581 A (BITOP AKTIENGESELLSCHAFT FUER BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG; KRUTMANN, JEA) 13. Januar 2005 (2005-01-13) Ansprüche 1-6 Seite 3, Absatz UNTEN Beispiele 1-6 -----	1-8, 14-19
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 010, Nr. 390 (C-394), 26. Dezember 1986 (1986-12-26) & JP 61 178908 A (KANEBO LTD), 11. August 1986 (1986-08-11) Zusammenfassung -----	1-19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003342

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0176572	A	18-10-2001	AT 283054 T	15-12-2004
			DE 50104611 D1	30-12-2004
			WO 0176572 A2	18-10-2001
			EP 1272201 A2	08-01-2003
			ES 2233630 T3	16-06-2005
			JP 2003531833 T	28-10-2003
			US 2003147937 A1	07-08-2003
DE 19911775	A1	03-02-2000	AU 750027 B2	11-07-2002
			AU 5506499 A	28-02-2000
			DE 59910763 D1	11-11-2004
			WO 0007560 A1	17-02-2000
			EP 1100457 A1	23-05-2001
			ES 2228089 T3	01-04-2005
			JP 2002522368 T	23-07-2002
			US 2004047828 A1	11-03-2004
			US 6602514 B1	05-08-2003
DE 10040931	A1	07-03-2002	AU 9546801 A	04-03-2002
			WO 0215866 A2	28-02-2002
			EP 1311237 A2	21-05-2003
			JP 2004506674 T	04-03-2004
			US 2004097543 A1	20-05-2004
DE 10040933	A1	07-03-2002	AU 8980601 A	04-03-2002
			WO 0215867 A1	28-02-2002
			EP 1311236 A1	21-05-2003
			JP 2004506675 T	04-03-2004
			US 2005100534 A1	12-05-2005
EP 0816509	A	07-01-1998	PT 101887 A	30-01-1998
			AT 250137 T	15-10-2003
			DE 69724876 D1	23-10-2003
			DE 69724876 T2	15-07-2004
			EP 0816509 A2	07-01-1998
			ES 2210481 T3	01-07-2004
JP 01016890	A	20-01-1989	KEINE	
WO 2005002581	A	13-01-2005	DE 10330243 A1	20-01-2005
			WO 2005002581 A1	13-01-2005
JP 61178908	A	11-08-1986	JP 1825291 C	28-02-1994
			JP 5033203 B	19-05-1993